

**Planimetrische Untersuchungen
zur Frage der Nephrohydropse bei akuter
postischämischer Nephrose der Ratte**

Karl-Friedrich Ober

1964

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut
der Universität Frankfurt/Main
Direktor: Prof. Dr. W. Rotter

Planimetrische Untersuchungen
zur Frage
der Nephrohydrose bei akuter postischämischer Nephrose
der Ratte

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Karl-Friedrich Ober
aus Kassel

Frankfurt/Main 1963

Dekan : Prof. Dr. Frey
Referent : Prof. Dr. Lapp
Korreferent : Prof. Dr. Frey
Mündliche Prüfung : 12. März 1964



Gliederung

I. Einleitung und Fragestellung

II. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methodik

B. Befunde

1. Das Verhalten der Diurese

2. Die histologischen Veränderungen

3. Die planimetrischen Befunde

C. Besprechung der Befunde

III. Zusammenfassung

IV. Schrifttum

I. Einleitung und Fragestellung

=====

In den vergangenen zehn Jahren hat sich mehr und mehr die Auffassung durchgesetzt, dass die Erweiterung der Nierentubuli, die sog. Nephrohydrose, ein morphologisches Substrat der tubulären Insuffizienz darstellt. Beobachtungen von auffallend weiten Harnkanälchen wurden aber auch schon früher gemacht, ohne allerdings in ihrer Bedeutung richtig erkannt und gewürdigt zu werden.

So fielen Oberling 1924 bei der sog. epithelialen Nephritis, Ehrich 1932 bei Bence-Jones-Proteinurie derartige Tubulusdilatationen auf. Bei akutem Nierenversagen anlässlich verschiedener Erkrankungen beschrieben Feyrter und Winkelbauer (1945) Erweiterungen mancher Nephronabschnitte. Andere Autoren fanden weite Harnkanälchen beim Crush-Syndrom (Scriba 1949), bei Lebererkrankungen bzw. beim hepato-renalen Syndrom (Moore und Crowson (1954) und Lassen und Thompson (1958), bei Schocknieren (Mallory (1947), Brun (1954), Brun und Munk (1957), Munk (1958)) und bei Anurie infolge Chromoproteinurie (Zollinger (1952)). Dilatierte proximale Tubuli beobachteten auch Bohle, Herfardt

und Krecke 1960 bei Patienten, die an den Folgen eines akuten Nierenversagens gestorben waren. 1962 ergänzte Bohle zusammen mit Jahnecke und Kommerell seine Befunde dahin, dass sich postmortal die gewundenen Hauptstücke verengen, die Überleitungsstücke und die gewundenen Mittelstücke nach dem Tode erweitern sollten. Ähnliche Behauptungen stellte Hanssen (1960) nach Experimenten mit Mäusen auf.

Tierexperimentell wurden Tubulusdilatationen im Zusammenhang mit der Frage nach der gestaltlichen Veränderung der Gesamtniere nach Blockierung der Arteria renalis, nach Blockierung des Nierenstils und anderen künstlich erzeugten Anurien beschrieben (Scarff und Keele 1943, Lalich 1949, Müller und Mason 1956, Baxter 1949, Fajers 1955). Opitz, Rotter und Hilscher fanden 1953 ein der Nephrohydropse ähnliches Bild bei Untersuchungen über die Wiederbelebenszeit der Rattenniere nach sechzig- und neunzigminütiger Ischämie als erste Zeichen einer noch reversiblen Schädigung. Holle, Burkhardt, Arndt und Blödorn berichten 1955 über Weitstellung der Tubuli von Meerschweinchen nach ischämischer Hypoxydase, und zwar sowohl der unterbundenen Versuchsniere, als auch der nicht unterbundenen Kontrollnieren desselben Tieres ("Mitreaktion"). Henschel nahm 1957 bei Versuchen zur Hydronephrose an, dass die

Atrophie des tubulären Parenchyms, was einer Form der Dilatation gleichkommt, Vorbedingung für die plastische Dehnung des Nierengewebes ist. Zimmermann und Watz (1957) untersuchten die Funktion und die Struktur der Harnkanälchen von Ratten nach verschiedenen zeitlich begrenzten Ischämien und fanden, dass sich die Hauptstücklichtungen mit steigender Abklemmzeit kontinuierlich bis zum vierten Tag erweiterten, und eine maximale Dilatation nach einer temporären Ischämie von sechzig Minuten auftrat. Dabei blieb der Flächeninhalt der Wand konstant. Das bestätigte Rotter 1958 in einer allgemeinen Arbeit über die Insuffizienz, Erholungs- und Wiederbelebungszeit überlebender Zellen nach Kreislaufunterbrechung.

Bei allen diesen experimentellen Befunden konnte die Tubulusweitstellung als Zeichen einer durch O_2 -Mangel hervorgerufenen Schädigung des Nephrons aufgefasst werden. Doch zeigte sich das gleiche nephrohydrotische Bild auch in Versuchen zur osmotischen Diurese. (Brodie 1914, Brodie und Mackenzie 1914, Brunner, Kuschinsky, Peter, Vorherr 1958, Kuschinsky und Vorherr 1960, Bohle, Atzler, Sanwald, Klesmann und Plewa 1961).

Wir legten uns die Frage vor, in welcher Weise und nach welchen Gesetzmässigkeiten sich im Anschluss an eine temporäre Nierenischämie die Nephrohydropse entwickelt und wie ihre Rückbildung verläuft.

Zu diesem Zweck untersuchten wir die Epitheldicke und die Lumenweite des gewundenen und gestreckten Hauptstückes, des geraden und gewundenen Mittelstückes, des Sammelrohres, und die Lumenfläche des Überleitungsstückes nach einer temporären Nierenischämie von zwanzig Minuten und einer variablen Manifestationszeit von einem Tag bis zwölf Tagen. Wir wählten mit Absicht eine relativ kurzfristige Unterbrechung der Nierendurchblutung, die nur eine leichte und sicher reversible Nierenschädigung erzeugte.

Die Versuche wurden an weiblichen Tieren desselben Stammes unternommen. Alle Tiere waren vorher und zur Zeit des Versuches den gleichen Lebensbedingungen unterworfen und erhielten normales Futter und Trinkwasser ad libitum.

II. Eigene Untersuchungen

=====

A. Material und Methodik

Wistar-Ratten weiblichen Geschlechtes von einem Gewicht zwischen 150g und 200g bekamen eine 50%ige Nembutallösung, 2g/kg Körpergewicht, intraperitoneal injiziert. Nach Eintritt der Narkose wurden beide Nieren nach Enthaarung der betreffenden Hautstellen durch Lumbalschnitte freigelegt, entkapselt und der gesamte Nierenstil durch eine mit Gummi gepolsterte Gefässklemme 20 Minuten lang abgeklemmt. Während der Abklemmzeit lagen die Nieren im Bauchraum. Muskulatur und Epidermis waren darüber durch Michelklammern verschlossen. Während der Manifestationszeit (=M-Zeit) waren die Wunden vernäht oder verheilt. Nach Ablauf der ein- bis zwölftägigen M-Zeit töteten wir die Ratten durch Nackenschlag und Dekapitation, fixierten die Nieren in Formol- oder Maximow-Lösung und betteten sie in Paraffin ein. In vier Stufen, durch Cortex, Subcortex, äusseres und inneres Mark, fertigten wir HE-, Goldner- und PAS-Präparate an. Die Zeit zwischen

Ratte Nr.	M-Zeit	gew. Hptst.	ger. Hptst.	Über= leitst.	ger. Mtst.	gew. Mtst.	Sammel= rohr
174	nml.	40	40	40	40	40	41
112	1 Tg.	41	40	70	53	40	40
105	2 Tg.	40	40	60	40	40	40
113	3 Tg.	40	43	60	40	40	40
115	4 Tg.	43	52	50	40	52	40
119	5 Tg.	40	40	40	40	40	40
191	6 Tg.	40	40	40	40	40	40
104	7 Tg.	41	42	40	40	40	40
103	8 Tg.	44	40	40	40	40	40
107	9 Tg.	46	40	41	40	40	41
106	10 Tg.	45	43	40	40	40	40
117	11 Tg.	41	40	40	40	40	40
116	12 Tg.	43	42	40	40	40	40

Tab.1

Zahl der gemessenen Nephronabschnitte

Tötung der Ratte und Fixierung der Nieren betrug bei jedem Versuch zwei bis drei Minuten.

Zu den Messungen haben wir die Schnitte mit 25facher Vergrößerung farbphotographiert, jeweils mindestens vierzig der im Schnitt quergetroffenen Nephronabschnitte (s.Tab.1) mit Hilfe eines Projektionsapparates auf Papier übertragen und dort mit einem Ott-Planimeter die Lumen- und Epithelfläche planimetriert. Die so erreichte Gesamtvergrößerung ist 6500-fach. Bei den mit Bürstensaum versehenen Nephronabschnitten wurde innerhalb des Bürstensaumes gemessen. Funktionell bedingte Unterschiede in der Dicke desselben machten sich bei der Auswertung der Messergebnisse wegen der zur gleichen Zeit gleichen funktionellen Veränderungen aller Nieren nicht bemerkbar. Bei den Überleitungsstücken wurde lediglich das Lumen gemessen.

Um einen Eindruck von der Nierenfunktionsstörung nach 20-minütiger Ischämie zu gewinnen, haben wir mit vier Ratten, z.T. im Kollektiv, einen Diureseversuch im Stoffwechselkäfig unternommen, wobei Harntagesmengen und spezifische Gewichte der Harnportionen den untersuchten M-Zeiten entsprechend bestimmt wurden.

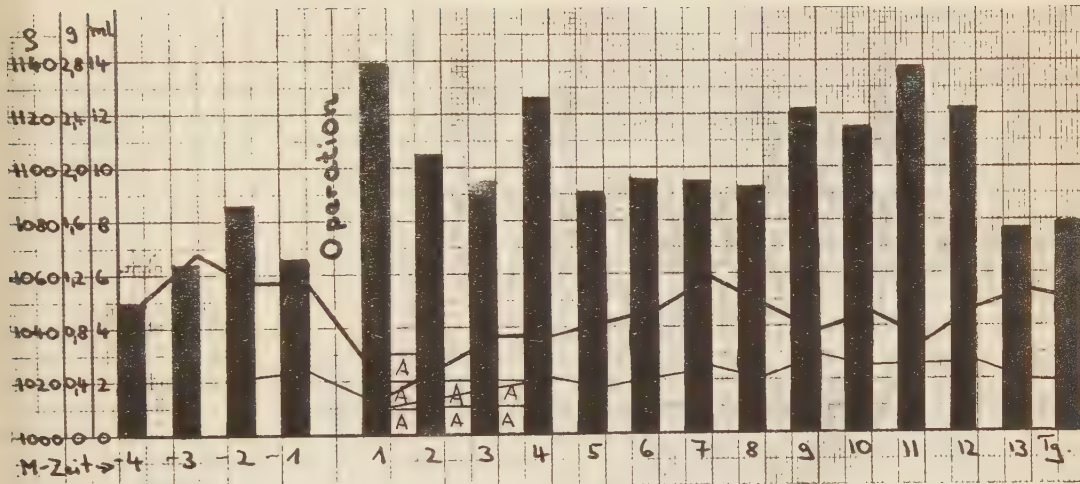


Abb.1 Diureseversuch I (eine Ratte allein)

Die dicke Linie stellt das spezifische Gewicht dar, die dünne die ausgeschiedene Trockensubstanz, die Säulen das Volumen. A=Eiweiss

B. Befunde

1. Das Verhalten der Diurese

Im Versuch mit einer Einzelratte (Abb.1) betrug das Durchschnittsurinvolumen vor der Operation 6,04 ml pro Tag bei einem durchschnittlichen spezifischen Gewicht von 1,0589. Ein Tag nach der Operation stieg das Volumen auf mehr als das Doppelte des normalen Mittelwertes an, wobei das Minimum des spezifischen Gewichtes (1,0167) erreicht wurde. Diese, wenn auch geringe, Polyurie liess bis zum dritten Krankheitstag nach. Das spez. Gewicht stieg an. Am vierten Tag jedoch fand sich wieder eine stärkere Volumenvermehrung bei stagnierendem Anstieg des spez. Gewichtes. Bis zum siebten Tag steuerten die Werte auf normale Verhältnisse hin. Danach sank das spez. Gewicht aber wieder, und das Volumen nahm zu bis zum 11. Tag. Dann normalisierten sich die Werte für Volumen und spez. Gewicht. In den drei ersten Tagen nach der Operation konnte mit der Nachprobe eine leichte Eiweissausscheidung nachgewiesen werden.

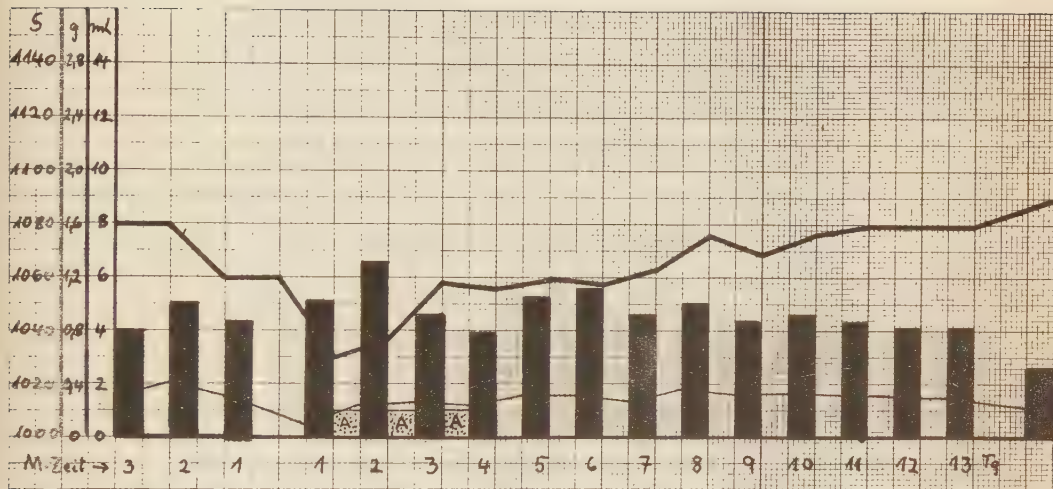


Abb.2 Diureseversuch II (fünf Ratten im Kollektiv)

Die dicke Linie stellt das spezifische Gewicht dar, die dünne Linie die ausgeschiedene Trockensubstanz, die Säulen das Volumen, jeweils umgerechnet auf eine Ratte.

Ausserdem nahmen wir fünf Ratten gemeinsam in einen Stoffwechselkäfig (Abb.2). Bei ihnen betrug vor der Operation das Durchschnittsurinvolumen pro Ratte 4,67ml/Tag bei einem mittleren spez.Gewicht von 1,0687. Das Tagesvolumen war am ersten Tag post op. leicht erhöht, das spez.Gewicht jedoch auf 1,0323, den Minimalwert, abgesunken. Am zweiten Tag p.o. nahm die Urinmenge stark zu, während das spez. Gewicht nur geringgradig anstieg. Danach sank das Volumen allmählich, das spez.Gewicht stieg entsprechend an, wobei es in der Kurve am vierten Tag allerdings zu einer Stufe kam. Ein ähnliches Bild zeigte sich am neunten Tag: Verminderung des Volumens bei gleichzeitigem Absinken des spez.Gewichtes. Das bedeutete eine Verminderung der ausgeschiedenen Trockensubstanz. Ab 10.Tag normalisierten sich die Verhältnisse. Ein Konzentrationsversuch am 14.Krankheitstag ergab ein hohes spez. Gewicht bei geringem Volumen.

Man kann also bei diesen Untersuchungen einmal ein Absinken des spez.Gewichtes nach der Ischämie feststellen, dann auf dem Wege zur Normalisierung eine Stufe um den 4. und eine andere um den 9.Krankheitstag herum. Eiweiss wurde in Spuren drei Tage lang nach der Operation ausgeschieden.

Die beiden unabhängig voneinander verlaufenden Versuche lassen ähnliche Resultate erkennen. Innerhalb der beiden postoperativen Tage tritt eine gewisse Harnflut auf mit niedrigem spez. Gewicht und Albuminurie. Danach lassen sich um den 3. und 8. Krankheitstag herum Stufen im Ansteigen des spez. Gewichtes feststellen, wobei gleichzeitig die Urinmenge ansteigt. Diese nachhinkenden "Polyurien" deuten auf Schwankungen in der funktionellen Reparation der Epithelien hin, die sich zeitlich etwa mit der stark ausgeprägten Nephrohydrose und den Epithelverdickungen decken.

M-Zeit	nml. Tier	1Tg	2Tg	3Tg	4Tg	5Tg	6Tg	7Tg	8Tg	9Tg	10Tg	11Tg	12Tg
morphologisches Substrat													
gewundenes Hauptstück													
Nekrosen					+			+					
Schwellung				+				+	+			+	+
Nephrohydrose				++	+			++	+	+		+	+
Zylinder	+	+	+	+	+	+	+	++	++	++			
gerades Hauptstück													
Nekrosen													
Schwellung				+	+			+		+			+
Nephrohydrose				++	+			++	+	+			+
Zylinder	+	+	+	+	+	+			++				
Überleitungs= stück													
gerades Mittelstück													
Nekrosen								+					
Schwellung				+	+			+	+			+	+
Nephrohydrose				+	+			+	+			+	+
Zylinder													
gewundenes Mittelstück													
Nekrosen													
Schwellung			+			+			+				+
Nephrohydrose		+	+	+++	+++	+		++	+	++	+		+
Zylinder	+												
Sammelrohr													
Nekrosen													
Schwellung			+							+	+		
Nephrohydrose		+		+	+								
Zylinder										+	+		

Tab.2

Übersicht über die mikroskopischen Befunde

2. Die histologischen Veränderungen

Die lichtmikroskopisch fassbaren Veränderungen waren zu allen untersuchten Manifestationszeiten gering. Wir haben sie in der Übersicht (Tab. 2) tabellarisch dargestellt. Einzelne hyaline Zylinder fanden sich während der ganzen Versuchsdauer, Nekrosen konnten nur nach eingehender Durchmusterung der Präparate aufgefunden werden, und zwar am gewundenen Hauptstück und am geraden Mittelstück. Eine hydro-
pische Epithelschwellung war andeutungsweise vorhanden um den 3. und 4. sowie um den 7. und 8. Tag. Besonders fielen die erweiterten Lichtungen der Harnkanälchen auf. Die Erweiterungen waren anfangs mehr diffus ausgebreitet, erreichten aber nicht extreme Ausmasse. Zu späten M-Zeiten hatten viele Kanälchen wieder enge Lichtungen, bei den erweiterten aber war die Tubulusektasie sehr stark. An den Glomerula konnten pathologische Veränderungen nicht beobachtet werden. Zu keiner Zeit bestand ein interstitielles Ödem.

Ratten-Nr.	174	112	105	113	115	119	191	104	103	107	106	117	116
M-Zeit	nml.	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg	7 Tg	8 Tg	9 Tg	10Tg	11Tg	12Tg
gew.Hptst. innen	0136	0328	0128	0209	0128	0146	0108	0190	0110	0149	0094	0135	0179
gew.Hptst. aussen	0883	1077	0812	1079	0731	0895	0567	0997	0684	0841	0738	0817	0982
gew.Hptst. Epithel	0747	0749	0684	0870	0603	0749	0459	0807	0574	0692	0644	0682	0803
ger.Hptst. innen	0203	0318	0092	0207	0167	0099	0084	0212	0091	0106	0171	0218	0203
ger.Hptst. aussen	1102	1022	0770	1307	1133	0775	0685	1047	0918	0816	0931	1127	1118
ger.Hptst. Epithel	0899	0704	0678	1100	0966	0675	0601	0835	0827	0710	0760	0809	0915
Überleitst. innen	0073	0066	0057	0050	0033	0021	0047	0047	0035	0044	0039	0041	0018
ger.Mtst. innen	0173	0130	0106	0132	0143	0110	0111	0147	0160	0083	0084	0151	0266
ger.Mtst. aussen	0487	0480	0528	0510	0534	0416	0424	0539	0551	0319	0276	0487	0650
ger.Mtst. Epithel	0314	0350	0422	0378	0391	0306	0313	0392	0391	0236	0193	0336	0384
gew.Mtst. innen	0170	0243	0214	0482	0411	0154	0129	0361	0205	0296	0228	0226	0227
gew.Mtst. aussen	0569	0453	0766	0922	0749	0681	0541	0752	0735	0822	0594	0677	0861
gew.Mtst. Epithel	0399	0210	0552	0440	0338	0527	0412	0391	0530	0536	0366	0451	0534
Sammelr. innen	0231	0533	0485	0288	0603	0190	0216	0399	0321	0439	0445	0232	0221
Sammelr. aussen	0468	1029	0900	0617	0930	0460	0533	0646	0626	0796	0753	0496	0499
Sammelr. Epithel	0237	0496	0442	0329	0327	0270	0317	0247	0305	0357	0308	0264	0278

Tab. 3

Die aus den Messungen errechneten Mittelwerte in Flanniscereinheiten
1PE=1250000

3. Die planimetrischen Befunde

Wir haben die Lumenflächen und die Gesamtflächen der verschiedenen Kanälchenabschnitte getrennt planimetriert und aus wenigstens 40 Messungen die Mittelwerte errechnet. Diese sind in Planimetereinheiten in Tab. 3 eingetragen und in den Abb. 3-7 graphisch dargestellt. Die untere dicke Linie gibt die Lumenfläche zu den jeweiligen Manifestationszeiten an, die obere Linie den gesamten, von der Basalmembran begrenzten Kanälchenquerschnitt. Die Fläche zwischen beiden Kurven entspricht der jeweiligen Epithelfläche.

Schon ein flüchtiger Blick auf die Kurven lässt erkennen, dass sich die Lumenflächen und die Gesamtflächen nicht gleichsinnig und nicht im entsprechenden Verhältnis ändern, sondern durch die Epithelhöhe variiert werden. Zeitweise ist bei erweiterter Lichtung das Epithel relativ zu hoch, zu anderen Manifestationszeiten zu niedrig. Um auch die Schwankungen der Epithelhöhe deutlich zu machen, haben wir mit dünner Linie diejenige Linie eingetragen, die sich aus der Addition der Lumenfläche und "normaler" Epithelfläche ergibt. Liegt der Wert für die errechnete Gesamtfläche unter der

gemessenen,so bedeutet das eine echte Zunahme der Epithelfläche,also eine Epithelschwellung. Diese positive Differenz ist durch Schwarzfärbung hervorgehoben.Verläuft die dicke Linie unterhalb der erwarteten Gesamtfläche,so kommt dieses einer echten Epithelabflachung gleich.

Als "Normalwert" der Epithelfläche wurde nicht die Epithelfläche des Kontrolltieres eingesetzt,sondern der Epithelflächenwert des ersten Tages post operationem.Aus Untersuchungen an supravital fixiertem Nierengewebe (Jahnecke und Mitarb.1962) und aus Lebendbeobachtungen mit dem Auflichtmikroskop (Walther 1963) geht eindeutig hervor,dass die engen Hauptstücke der üblichen histologischen Präparate nicht den reellen Verhältnissen entsprechen.Schon 30 Sekunden nach Unterbrechung der glomerulären Durchblutung kollabieren die proximalen Tubuli infolge fortdauernder Rückresorptionsleistung der Epithelien,die dann an Höhe zunehmen.Nur geschädigte,zur Rückresorption nicht mehr fähige Hauptstückepithelien behalten nach Kreislaufunterbrechung bzw. nach dem Tod ihre tatsächliche Höhe und reduzieren nicht Inhalt und Weite der Kanälchenlichtung.Wir unterstellen,dass am ersten Manifestationstag eine totale Insuffizienz des Hauptstückepithels vorliegt und dass die Epithelhöhe bzw.Epithelfläche zu

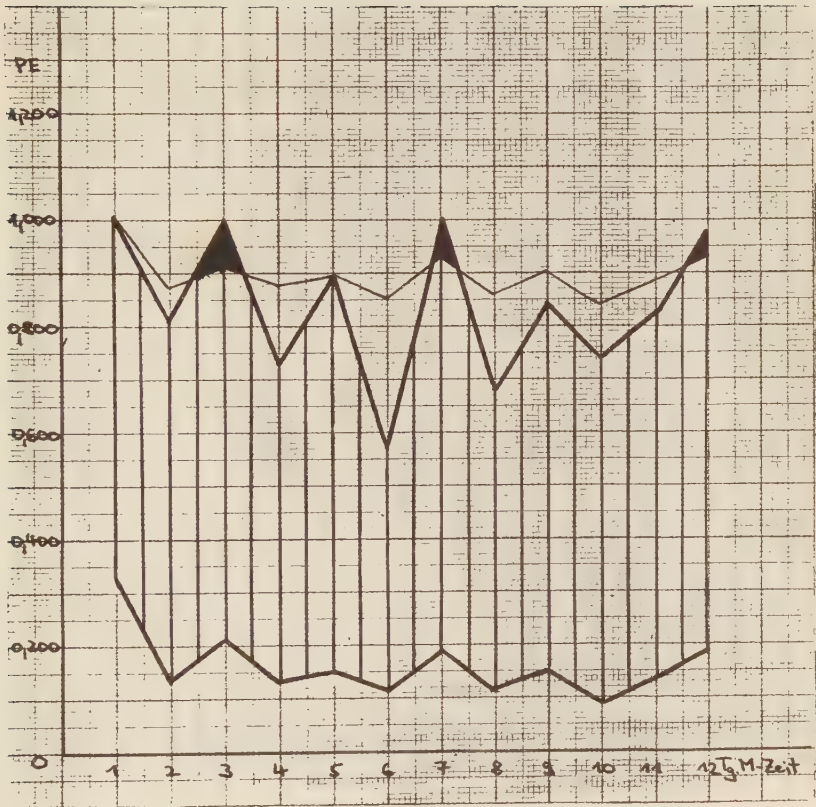


Abb.3 gewundenes Hauptstück

Die untere dicke Linie stellt die Lumenfläche dar, die obere dicke die Gesamtfläche, die obere dünne die errechnete Vergleichsfläche.
schwarz: die echte Zunahme der Epithelfläche

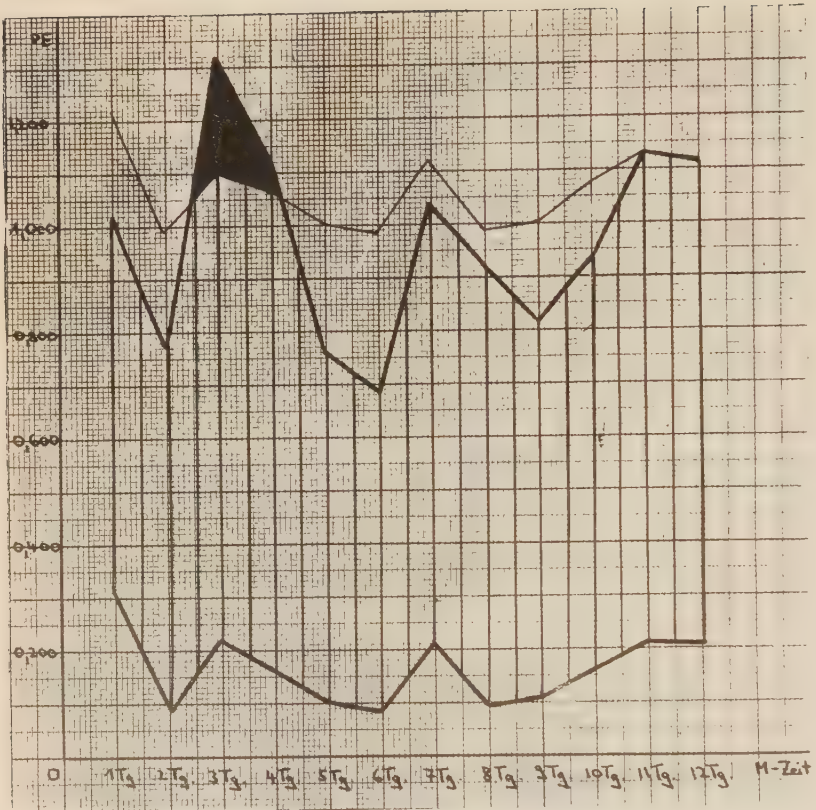


Abb.4 gerades Hauptstück

Die untere dicke Linie stellt die Lumenfläche dar, die obere dicke die Gesamtfläche, die obere dünne die errechnete Vergleichsfläche.
schwarz: die echte Zunahme der Epithelfläche

diesem Zeitpunkt repräsentativ ist für die tatsächliche Epithelhöhe intra vitam.

Betrachten wir unsere Messwerte vom gewundenen Hauptstück (Abb.3) ,so finden wir die grösste Lumenfläche am ersten Tag,ebenso einen grossen Gesamtquerschnitt des Kanälchens.Am zweiten Tag sind beide Werte stark abgefallen.Die Hauptstücklichtung ist im Mittel eng,das Epithel leicht erniedrigt.Eine deutliche Zunahme von Lichtung und Gesamtfläche zeigt sich am dritten Tag.Dabei beruht die Vergrösserung des Kanälchens nicht allein auf der Dilatation,sondern zum Teil auch auf einer Epithelschwellung.In den folgenden Tagen verkleinern sich die inneren und äusseren Kanälchendurchmesser,und zwar die äusseren Durchmesser mehr als die inneren.Am siebten Tag findet sich in der Hauptstückweite ein zweites Maximum und eine leichte Epithelschwellung.

Das gerade Hauptstück (Abb.4) verhält sich ähnlich wie das gewundene Hauptstück.Nach einer rasch abklingenden initialen Dilatation vom ersten Tag ergeben sich maximale Weiten am dritten und siebten Tag bei gleichmässiger Schwellung des Kanälchenepithels.Tubulusdilatation und Epithelschwellung sind stärker als am gewundenen Hauptstück.

Die Kurven des geraden Mittelstückes

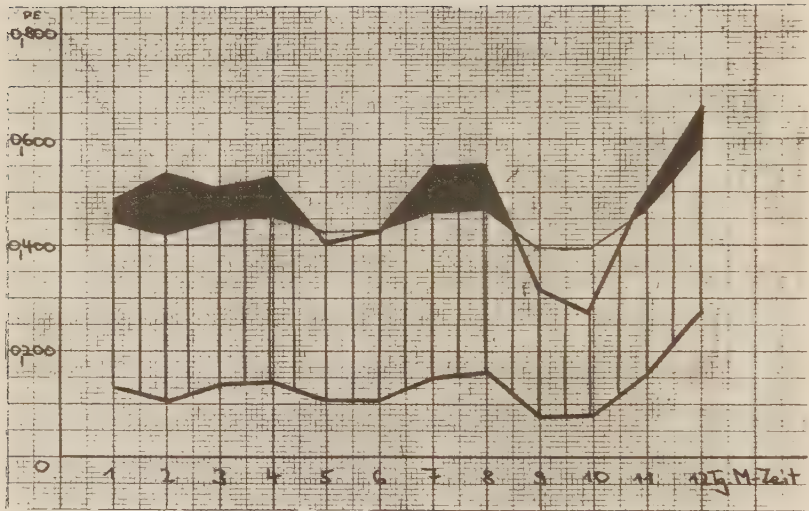


Abb.5 gerades Mittelstück

Die untere dicke Linie stellt die Lumenfläche dar, die obere dicke die Gesamtfläche, die obere dünne die errechnete Vergleichsfläche.
schwarz: die echte Zunahme der Epithelfläche

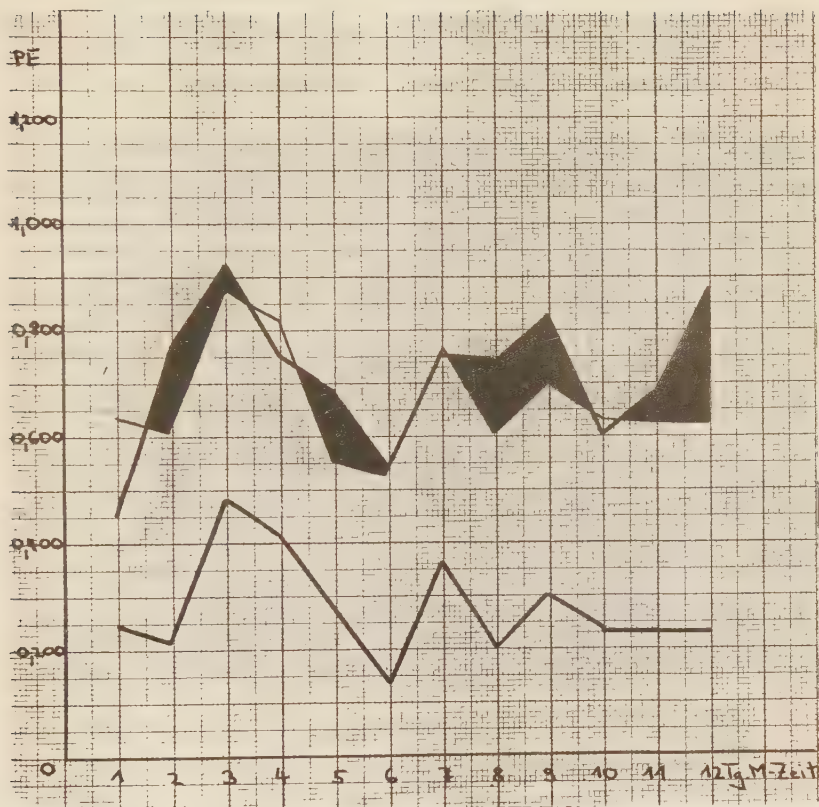


Abb.6 gewundenes Mittelstück

Die untere dicke Linie stellt die Lumenfläche dar, die obere dicke die Gesamtfläche, die obere dünne die errechnete Vergleichsfläche.
schwarz: die echte Zunahme der Epithelfläche

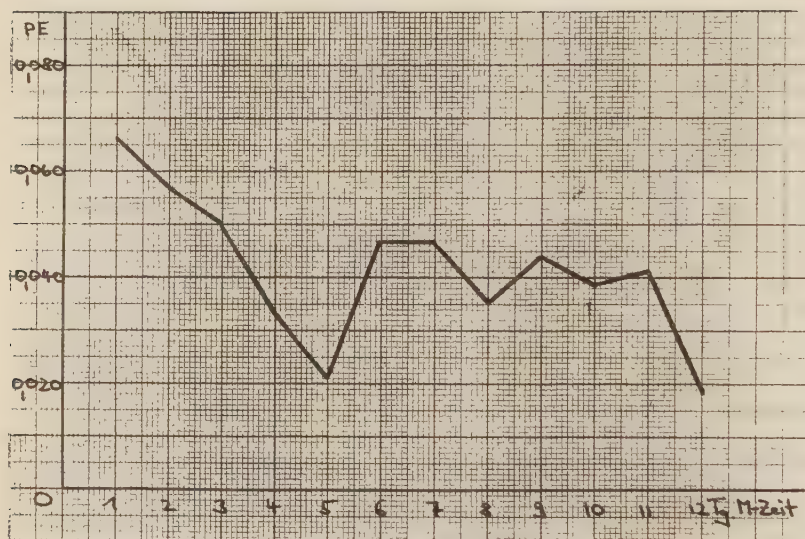


Abb.7 Überleitungsstück
Lumen

(Abb.5) zeigen die nur geringen Schwankungen unserer Messwerte an.Doch ist auch hier die Tendenz zur Dilatation und zur Epithelschwellung am 3. sowie am 7.und 8.Tag unverkennbar.

Die stärksten Bewegungen finden sich in den Kurven vom gewundenen Mittelstück (Abb.6).Die erste Periode der Tubulusdilatation erstreckt sich vom 2.bis 4. Tag.Dabei erreicht die mittlere Lumenfläche Werte,die um 100% höher liegen als die Normalwerte und als die entsprechenden der Hauptstücke.Die zu dieser Zeit festgestellte Epithelschwellung ist jedoch geringer als beim Hauptstück,und zeitweise (am vierten Tag) ist das Epithel sogar abgeflacht. Eine zweite schwächere Dilatationsphase ist am siebten bis neunten Tag zu beobachten.

Das Überleitungsstück (Abb.7), bei dem wir wegen des ausserordentlich dünnen Epithels nur die Lichtung vermessen konnten, nimmt an der allgemeinen Tubulusdilatation teil, folgt aber nicht dem gleichen Rhythmus wie die Kanälchen der Rinde.

Auch das Sammelrohr zeigt Schwankungen der lichten Weite und der Gesamtfläche. Die ermittelten Werte stellen aber nicht in dem Masse objektive Werte dar wie diejenigen der anderen Nephronabschnitte,weil beim Sammelrohr die Masse abhängig sind von dem Abstand

zur Papillenspitze. Es ist technisch nicht möglich ,bei verschiedenen Nieren histologische Querschnitte immer in derselben Höhe herzustellen.

C. Besprechung der Befunde

Die Befunde aus unseren Diureseuntersuchungen, histologischen und planimetrischen Beobachtungen zeigen, dass eine Unterbrechung der Nierendurchblutung für 20 Minuten eine Störung der Ausscheidungsfunktion hervorruft, die mit histologischen und cytologischen Veränderungen am Nephron einerseits und mit Änderungen der Kanälchenweite und der Epithelhöhe andererseits einhergeht. An den Ergebnissen dieses einfachen und gut überschaubaren Experimentes wollen wir erörtern, in welcher Weise die Gesamtfunktionsstörung als Resultat mehrerer gestörter Teilvorgänge auf die sichtbaren Strukturabweichungen in den verschiedenen Nephronabschnitten bezogen werden kann. Besonders interessiert die Frage, in wie weit aus den Änderungen der Tubulusweite auf Filtrations-, Rückresorptions- und Konzentrierungsleistung geschlossen werden kann.

Denn von allen im Zusammenhang mit der Schocknieren beschriebenen anatomischen Befunden hat sich die Tubulusdilatation als das konstanteste und als ein charakteristisches Merkmal des akuten Nierenversagens erwiesen. Über den Entstehungsmechanismus der Tubulusdilatation oder Nephrohydropse geht bisher die Meinungen noch weit auseinander.

1. Die Kurven von den Diureseversuchen lassen erkennen, dass die Niere auf den gesetzten Schaden zuerst mit einem Verlust ihrer Konzentrationsfähigkeit antwortet. Das in Vorversuchen ermittelte mittlere spezifische Harngewicht von 1060 fiel am ersten Tag post op. auf etwa 1020. Gleichzeitig war die Tagesharnmenge erheblich vermehrt, und es bestand eine leichte Proteinurie. Die Eiweissausscheidung hielt drei Tage an.

In der Harnflut des ersten Tages verbergen sich eine kurze postischämische anurische und eine kurze oligurische Phase, wie sie in ähnlichen Versuchen von anderen Autoren (Retter, Lapp, Zimmermann 1962) nachgewiesen wurden. Wir haben auf eine fraktionierte Untersuchung der Harnmenge des ersten Tages verzichtet. Die bewusst nur leicht gehaltene Nierenschädigung reichte nicht aus, diese initialen

Phasen über einen Tag andauern zu lassen.

Im Verlaufe der folgenden zehn bis dreizehn Tage stieg die Kurve des spezifischen Harngewichtes allmählich wieder auf die Ausgangswerte an, die täglichen Harnmengen wurden weniger und erreichten schliesslich wieder normale Werte. Kleine Schwankungen in den Tagesmengen und kleine Stufen in der ansteigenden Kurve des spez. Gewichtes haben in dem Versuch der Einzelratte keinen Aussagewert. Sie sind im Diureseversuch mit dem Rattenkollektiv fast ausgeglichen. Ein Durstversuch mit dem Rattenkollektiv am 14. Tag ergab eine ausreichende Konzentrationsleistung mit Anstieg des spez. Gewichtes auf 1085 und mit Abfall der Harnmenge auf etwa die Hälfte des Mittelwertes. Damit ist bewiesen, dass spätestens am 14. Tag der erzeugte postischämische Nierenschaden mit *restitutio ad integrum* abgeheilt ist.

Das Verhalten der Nierenfunktion entsprach unseren Erwartungen. Unser Versuch, im Experiment eine leichte und doch sicher fassbare akute tubuläre Insuffizienz mit Polyurie und Konzentrationschwäche zu erzeugen, kann als gelungen angesehen werden. Damit glauben wir berechtigt zu sein, die erhobenen morphologischen und planimetrischen Befunde mit den funktionellen Störungen eines akuten Nieren-

versagens bzw.einer leichten Schockniere kor=
relieren zu können.

2. Die histologischen und cyto=
logischen Veränderungen sind,von den Änderungen
der Tubulusweite abgesehen,recht geringfügig.
G.Müller (1963) hat unter gleichen Versuchs=
bedingungen die Veränderungen im Zusammenhang
mit karyometrischen Bestimmungen genauer be=
schrieben und A.Linke (1963) elektronenmikros=
kopisch untersucht.

Wie aus unserer tabellari=
schen Übersicht (Tab.2) hervorgeht,gehört
der Befund von einzelnen hyalinen Zylindern
bei der Rattenniere zum normalen Bild.Die glo=
meruläre Basalmembran der gesunden Ratte lässt
eine geringe Menge Plasmaproteine durch,die
als einzelne hyaline Tropfen in Hauptstückepi=
thelien und als einzelne hyaline Eiweisszylin=
der in Erscheinung treten.Bei unseren Versuchs=
tieren,die wir am dritten und vierten,sowie am
siebten,achten und neunten Tag töteten,war die
Zahl der Zylinder leicht vermehrt.Daraus ist
auf eine gesteigerte Eiweissdurchlässigkeit
der Glomerula oder auf eine verminderte Eiweiss=
rückresorption durch die Schlingendeckzellen
und die proximalen Tubulusepithelien zu diesen
Zeiten zu schliessen.Überwiegend fanden wir die

Zylinder im proximalen Abschnitt der Nephrene. Die leichte ,flüchtige Proteinurie mit Zylindern nur in wenigen Kanälchen und nur an wenigen Versuchstagen lassen eine ursächliche Beziehung zwischen Eiweisszylindern und Tubulusektasie im Sinne einer Dilatation durch Obturation von vornherein ausschliessen. Diese nahe liegende kausale Verknüpfung von Zylindern und Nephrohydrose lag der ersten begrifflichen Definition dieses Phänomens zugrunde. Inzwischen haben sich die meisten Autoren gegen einen derartigen Zusammenhang ausgesprochen. Selbst bei schweren akuten Nephrosen, erzeugt durch subletale Sublimatvergiftung, werden die sehr zahlreichen teils hyalinen, teils zellulären Zylinder mit Einsetzen der Polyurie anscheinend mühelos fortgespült, und trotzdem dauert die allgemeine Tubulusdilatation an (H. Lapp und K. Schafé 1960).

Epithelschwellungen haben wir subjektiv nur in einem geringen Umfang beobachtet. In den ersten Tagen nach Wiederdurchblutung der Nieren erschienen manche Epithelzellen der geraden und der gewundenen Rindenkanälchen auffallend gross und hell. Deutlicher traten die diffusen Zellschwellungen durch Einwässerung des Cytoplasmas bei unseren Messungen hervor. Die graphisch dargestellten Messergebnisse

(Abb.3-6) weisen aus,dass schon am zweiten Tag die Epithelien,sowohl der Hauptstücke als auch der Mittelstücke,eine Volumenzunahme erfahren haben.Diese Epithelschwellung erreicht in den geraden Hauptstücken die grössten Werte. Das Maximum der Epithelschwellung liegt zeitlich bei allen Nephronabschnitten am dritten Tag.In den folgenden Tagen nimmt die Schwellung allmählich wieder ab und ist um den achten-neunten Tag völlig abgeklungen

In der Schwellung des Tubulusepithels durch Wasseraufnahme sehen wir ein wichtiges Symptom der tubulären Insuffizienz. Die Epithelschwellung verläuft synchron mit der Tubulusdilata-tion und mit der klinischen Funktionsstörung.Mit vielen anderen Autoren halten wir die Zellschwellung für einen Ausdruck der energetischen Zellinsuffizienz,in unseren Experimenten hervorgerufen durch den ischämisch bedingten O_2 -Mangel.Nur unter Aufwendung von Energie vermag die Tubuluszelle ihren gegenüber dem extrazellulären Milieu erhöhten elektrolyt- und kolloidosmotischen Druck aufrecht zu erhalten (Rotter,Lapp,Zimmermann 1962).Jede hypoxische oder toxische Tubulusschädigung muss daher von einer osmotischen Zellschwellung gefolgt sein. Die Schwellung des Tubulusepithels wird bei der mikroskopischen Betrachtung entsprechende

Präparate in der Regel nicht bemerkt, weil die gestaltliche Abweichung vom gewohnten normalen Zellbild nur sehr gering ist. Für die exakte Erfassung der Epithelschwellung sind stets zeitraubende Messungen erforderlich. Das mag der Hauptgrund dafür sein, dass dieses so wichtige morphologische Merkmal einer tubulären Insuffizienz erst in den letzten Jahren die ihr zukommende Bedeutung erlangt hat.

In unseren Versuchen war bei den am fünften und sechsten Tag post op. getöteten Tieren die postischämische Zellschwellung nicht oder nur in geringem Masse metrisch nachweisbar. Gerade diese Tiere zeigten auch eine geringere Tubulusdilatation. Ob sich in diesem Verhalten eine zufällige individuelle Schwankung oder ein biphasischer Ablauf der Erholungsvorgänge ausdrückt, vermögen wir an Hand der wenigen untersuchten Tiere nicht sicher zu entscheiden. G. Müller (1963), der an einer zweiten Versuchsreihe unter gleichen Bedingungen die Schwankungen der Kerngrößen untersucht hat, ermittelte eine ähnliche zweigipflige Kurve der Kerngrößen. Nur die Bearbeitung einer grösseren Zahl von Tieren unter den gleichen Versuchsbedingungen wird eine Antwort auf die vorerst noch offene Frage geben können.

Besondere Erörterung verdient die

Frage nach den Epithelnekrosen. In unseren Versuchen traten sie ganz in den Hintergrund. Erst nach sorgfältiger Durchmusterung der Präparate konnten ganz vereinzelt koagulierte kernlose Epithelien vorwiegend in den Hauptstücken gefunden werden und zwar am vierten und am siebten Tag. H.Cain und St.Fazekas (1963) haben vor kurzem Nekrosen und partielle Cytolysen mit Abstossung des Bürstensaumes in grösserem Ausmass an Rattennieren nach einer temporären Ischämie von 60 Minuten beobachtet. Nach Meinung dieser Autoren führt die Vermischung des Tubulusharnes mit Zellbestandteilen zu einer Erhöhung des intratubulären onkotischen Druckes, wodurch die Rückresorption verhindert und die Nephrohydropse erzeugt werden soll. Für unsere kurzfristigen renalen Durchblutungsstörungen trifft eine derartige Deutung der Tubulusdilatation nicht zu. Wir fanden den Bürstensaum der Hauptstücke und die apikalen Zellbegrenzungen der übrigen Nephronabschnitte zu allen Zeiten der Erholungsperiode intakt und dennoch deutlich ausgeprägt das morphologische Leitsymptom des akuten Nierenversagens, nämlich die Nephrohydropse.

3. Unsere besondere Aufmerksamkeit galt den Änderungen der Tubulusweite, weil der Entstehungsmechanismus dieses charakteristischen

morphologischen Merkmals der akuten postischämischen Niereninsuffizienz noch immer keine befriedigende Erklärung gefunden hat. Vor kurzer Zeit hat Walther (1963) in einwandfreien Experimenten zeigen können, dass die engen Tubuluslichtungen der üblichen histologischen Präparate einen Artefact darstellen (vgl. Jahnecke, Kommerell, Bohle (1962)). Er wird durch eine die Kreislaufunterbrechung bzw. den Tod überdauernde tubuläre Rückresorption erzeugt. Dabei vermindert sich der Durchmesser z.B. der Hauptstücklichtung von 20μ auf 8μ . Bleibt infolge Insuffizienz des Hauptstückepithels der postmortale Kanälchenkollaps aus, so zeigt das histologische Bild die reelle Tubulusweite an, gleichzeitig die energetische oder osmotische Insuffizienz des Tubulusepithels. Damit findet die zunächst unverständliche Beobachtungstatsache, dass bei der menschlichen Schockniere die Nephrohydropse diffus in der Rinde ausgebreitet ist, während die meisten experimentell erzeugten Nephrohydrosen herdförmigen Charakter haben, eine befriedigende Erklärung. Von einer echten Tubuluserweiterung darf demnach nur gesprochen werden, wenn Dilatation über die reelle Tubulusweite hinausgeht. Diese neugewonnene Erkenntnis müssen wir bei der Analyse unserer Messergebnisse und unserer Schlussfolgerungen berücksichtigen.

Wir haben nicht ausgewählte Kanäl-

chenquerschnitte gemessen, sondern alle Tubuli eines Gesichtsfeldes, d.h. sowohl enge als auch weite und stark erweiterte Querschnitte, um zu einem möglichst objektiven Mittelwert zu gelangen. Unsere Mittelwerte liegen demnach wegen der darin enthaltenen nicht betroffenen Nephrone zu niedrig. Trotzdem lassen die Werte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der histologischen Bilder wichtige Aussagen zu.

Am ersten Tag sind wegen der allgemeinen postischämischen Schädigung des Hauptstückepithels viele proximale Tubuli weit. Daraus erklärt sich der relativ hohe Mittelwert des ersten Tages (s. Abb. 3). Die reell erweiterten Hauptstücke treten erst am dritten und vierten Tag auf, wenn auch in geringerer Anzahl. Nur bei Betrachtung von histologischem Bild und Mittelwertskurve dokumentiert sich die Nephrohydropse des proximalen Tubulus am dritten und vierten Tag. Reell erweiterte Hauptstücke finden sich auch am siebten, vereinzelt am achten und neunten Tag. Bei den geraden Hauptstücken liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei den gewundenen (s. Abb. 4). Die dünnen Henleschen Schleifen, die Überleitungsstücke (s. Abb. 7), sind in der ersten postischämischen Schädigungsphase am weitesten. Später nimmt die lichte Weite kontinuierlich ab bis zum Zeitpunkt der endgültigen Wieder-

herstellung. Bei den geraden Mittelstücken (s. Abb. 5), d. h. den dicken Schleifenschenkeln, besteht eine mehr diffuse Erweiterung während der ganzen Versuchsdauer. Extreme Ektasien sind bei den gewundenen Mittelstücken (s. Abb. 6) zu beobachten mit den grössten Messwerten am dritten Tag. Aus unseren Messwertkurven lässt sich eine Vorstellung über den zeitlichen Ablauf der Tubulusdilatation gewinnen. Doch muss einschränkend betont werden, dass die Mittelwerte immer von verschiedenen Tieren stammen, die erfahrungsgemäss und erwartungsgemäss auf den gesetzten Schaden individuell unterschiedlich reagieren. Folgende Punkte möchten wir besonders hervorheben:

1. Durch eine leichte Nierenschädigung mit nur geringer Alteration des Tubulusepithels entsteht eine unphysiologische Erweiterung der Tubuluslichtung.
2. An der Tubulusdilatation sind alle Abschnitte des Nephrons beteiligt.
3. Die Zunahme des inneren und äusseren Kavalchenumfanges geht nicht parallel. Zeitweise besteht während der Tubulusdilatation eine Epithelschwellung, zu anderen Zeiten eine echte Abflachung des Epithels.
4. Die Änderungen der lichten Weite lassen während der postischämischen Erholungsphase einen Rhythmus im Ablauf erkennen.

Welche Folgerungen lassen sich aus diesen Feststellungen für die formale Genese der Nephrohydrose ziehen? Aus der Tatsache, dass bei einer leichten ischämischen Nierenschädigung eine Tubulusdilatation objektiviert werden kann, lässt sich ableiten, dass die tubuläre Dilatation einen sehr empfindlichen morphologischen Indikator des akuten Nierenversagens darstellt, selbst beim Fehlen von groben morphologischen Alterationen des Tubulusepithels. Sie ist keineswegs nur ein Fixierungsartefact (Mallory 1947), ein akademisches Problem (Sheehan 1958) oder beruht auf einem subjektiven Eindruck (Zollinger 1952). Sie kann auch nicht im Zusammenhang stehen mit niedrigen Epithelregeneraten (Cain, Fazekas 1963), denn in unseren Experimenten kam es kaum zu Einzelnekrosen im Tubulus. Alle Erklärungsversuche, die auf der Vorstellung einer Verstopfung der Kanälchen durch Epithelzylinder, Eiweisszylinder oder durch Abknickung basieren, werden hinfällig (Bohle, Herfarth, Krecke 1960; Burwell 1955; Zollinger 1950, 1952). Sie treffen jedenfalls für die metrisch nachgewiesene Tubulusdilatation unserer Versuche nicht zu. Überlegungen anderer Autoren zielen darauf ab, die Kanälchen dilatation durch einen Zug von aussen zu erklären, z.B. durch Zunahme der interstitieller Faserspannung infolge eines interstitiellen Ödems (Heinzel 1954) oder durch ödematöse

Aufquellung und damit verbundene Verkürzung der spannenden Bindegewebsfasern zwischen den Tubuli (Holle usw.1955). Wir haben in unseren Bildern zu keiner Zeit ein interstitielles Ödem nachweisen können. Wir vermögen auch theoretisch den Zusammenhang zwischen der angenommenen Faserquellung und der Tubuluserweiterung nicht einzusehen. Ausserdem existiert nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nierenrinde, von der Adventitia grosser Arterien und Venen abgesehen, ein intertubuläres fibrilläres Bindegewebe nicht. Hier haben Kanälchen und Kapillaren eine gemeinsame Basalmembran.

Bei den meisten einschlägigen Untersuchungen werden nur die Tubulusdilatationen der Rinde diskutiert. Wir konnten zeigen, dass in gleicher Masse auch die Markkanälchen an der Nephrohydropse teilnehmen. Und darin sehen wir eine wichtige Stütze für die Vorstellung, dass für die Entstehung der Nephrohydropse hydrodynamische Faktoren massgeblich beteiligt sind. Die tubuläre Dilatation muss zurückgeführt werden auf eine Störung des Flüssigkeitswechsels an der Blutharnschranke, und zwar an ihrer ganzen Ausdehnung von dem Glomerulum an bis zur Endstrecke des Sammelrohres. Die Epithelschwellungen, die aus der unproportionierten Zunahme von innerem und äusserem Kanälchenumfang hervorgehen, halten wir in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren für

den Ausdruck einer osmotischen, energetischen Insuffizienz. Die Zellschwellung und die daraus resultierende Verminderung der Rückresorptionsleistung sind in den Zeiten der maximalen Dilatation am stärksten ausgeprägt. Dass die Veränderungen der lichten Weite einen periodischen Verlauf erkennen lassen, wird einerseits zurückzuführen sein auf die phasisch ablaufenden alternativen und reparatorischen Vorgänge am Tubulusepithel. Andererseits ist die Füllung der Tubuli mit Primärharn aber das Ergebnis der glomerulären Filtration, die ihrerseits bestimmt wird, sowohl von der glomerulären Durchblutung als auch von dem intraglomerulären extrakapillären Druck. Über den hydrostatischen Druck in der Bowmanschen Kapsel, der dem intratubulären hydrostatischen Druck entsprechen muss, erfolgt eine Regulation der Filtration nach dem Prinzip einer Rückkoppelung. Wir sehen, wie mehrere Faktoren mit wechselseitiger Wirkung an der Weiterstellung der Tubuli beteiligt sind.

Der Flüssigkeitseinstrom über die Summe der Vasa afferentia muss gleich sein der Summe aus beiden Flüssigkeitsströmen, die durch das Nierenbecken und über die Nierenvene das Organ verlassen. Der verhältnismässig geringe Lymphstrom der Niere bleibt unberücksichtigt. Die postischämische Organschwellung spielt in der Bilanz keine Rolle, weil es sich um einen unveränderlichen Faktor

handelt. Die Aufteilung des Flüssigkeitsstromes vollzieht sich an der glomerulären Basalmembran. Von da an liegt zwischen den beiden Stromzweigen als aktive biologische Membran das Tubulusepithel. Während der ganzen Tubuluspassage werden etwa 9/10 des Primärharnes transzellulär an den parallel zum Harnstrom geführten postglomerulären Blutstrom abgegeben. Das bedeutet, dass die Flüssigkeitsbewegungen quer zur Nephronachse fast zehnmal grösser sind als der Flüssigkeitsstrom in der Achse des Tubulus. Der Tubulus ist anatomisch nur eingerichtet für die Aufnahme der reduzierten Harnmenge. Eine nicht ausreichende Flüssigkeitsverschiebung von dem einen (Tubulusharn) zum anderen Stromzweig (postglomerulärer Blutstrom) muss eine Erweiterung des Tubulus im Gefolge haben. Die Dilatation ist durch die anatomische Struktur limitiert. Wird der Grenzwert annäherungsweise erreicht, so vermindert sich über den ansteigenden intratubulären Druck die Menge des abfiltrierten Harnes, weil der effektive Filtrationsdruck teilweise kompensiert wird, unabhängig von der Nierendurchblutung. Nach der zur Zeit gültigen Lehrmeinung werden im proximalen Tubulus Ionen aktiv (d.h. unter O_2 -Verbrauch) und selektiv rückresorbiert. Wasser folgt passiv nach. Die an der Rückseite des Tubulusepithels in das basale extrazelluläre

Labyrinth ausgeschiedenen Elektrolyte in isotonischer wässriger Lösung gelangen passiv in die intertubulären Kapillaren . Die treibende Kraft für diesen Flüssigkeitstransport ist der hohe kolloidosmotische Druck des postglomerulären Kapillarblutes. Aus diesen Überlegungen haben wir uns im Zusammenhang mit unseren Beobachtungen folgende Meinung vom Entstehungsmechanismus der Nephrohydropse gebildet:

Durch die ischämisch-hypoxische Tubulusschädigung gerät das Tubulusepithel in den Zustand der energetischen Insuffizienz. Sie äußert sich in einer osmotischen Zellschwellung. Die herabgesetzte resorptive Zelleistung verhindert eine entsprechende Verkleinerung des Primärharnvolumens. Der ansteigende intratubuläre Flüssigkeitsdruck bewirkt die passive Erweiterung des Tubulus, und zwar im Bereich der ganzen Flüssigkeitssäule bzw. in der ganzen Tubuluslänge. Der intratubuläre Druckanstieg wird nach oben begrenzt durch den effektiven Filtrationsdruck. Eine maximale Tubulusdilatation führt zu einer Herabsetzung der zugehörigen glomerulären Filtration. Partielle Erholung der Rückresorptionsleistung bedeutet Erniedrigung des intratubulären Druckes und teilweise Freigabe der Filtration. In diesen gegenseitigen funktionellen Verknüpfungen sehen wir die Ursache für die periodischen

Bewegungen im Ablauf der Nephrohydrose. Vermutlich verlaufen die Schwankungen nicht in allen Nephronen synchron, und in unseren histologischen Momentbildern wird zu späteren Manifestationszeiten der Eindruck eines herdförmigen Geschehens erweckt.

III. Zusammenfassung

=====

Die Nephrohydrose ist ein markantes morphologisches Merkmal der Schockniere bzw. des akuten Nierenversagens. Entstehungsmechanismus und Ursache der Tubulusdilatation haben bisher keine einheitliche Deutung gefunden. Eine ganze Anzahl von Theorien wird diskutiert.

Wir haben bei weissen Ratten den Nierenstil für zwanzig Minuten abgeklemmt mit der Absicht, experimentell eine akute postischämische Nephrose nach Art der menschlichen Schockniere zu erzeugen. Nach Tötung je eines Tieres wurden die Nieren vom ersten bis zwölften Tag post operationem in Abständen von 24 Stunden eingehend histologisch untersucht, und die Lumen- sowie Epithelflächen der verschiedenen Tubulusabschnitte planimetriert. Insgesamt führten wir über 6000 planimetrische Messungen durch. Ausserdem untersuchten wir die Nierenfunktion eines Einzeltieres und eines Rattenkollektives unter den gleichen Versuchsbedingungen während der ganzen postischämischen Erholungsperiode. Dazu

wurden die Harntagesmengen, das spezifische Harngewicht mit Hilfe der Pyknometerwägemethode, rechnerisch die Trockensubstanz und mit Hilfe der Kochprobe die Eiweissausscheidung bestimmt.

Unsere Versuche hatten folgende Ergebnisse:

1. Auf die temporäre Nierenischämie antworten die Tiere mit einem Abfall des spezifischen Harngewichtes und mit einer Polyurie. In den drei ersten Tagen besteht eine leichte Proteinurie. Das Konzentrationsvermögen stellt sich im Verlaufe von acht bis zehn Tagen wieder ein und im gleichen Masse erreichen die Harntagesmengen wieder Normalwerte. Ein Durstversuch am 14. Tag post operationem ergibt maximal konzentrierten Harn.

2. Die relativ kurzfristige Ischämie erzeugt am Tubulusepithel nur ganz geringfügige Schäden in Gestalt einer in den ersten Tagen subjektiv erkennbaren Schwellung des Hauptstückepithels. Epithelnekrosen konnten nur ganz vereinzelt nachgewiesen werden. Zur Zeit der Proteinurie fanden sich wenige hyaline Zylinder. Am eindrucksvollsten waren die Erweiterungen des Harnkanälchens.

3. Nach unseren planimetrischen Befunden erfahren alle Tubulusabschnitte des

ganzen Nephrons eine signifikante Erweiterung. Die Tubulusdilatation hat ihr Maximum um den dritten Tag post operationem. Zur gleichen Zeit ist die metrisch festgestellte Schwellung des Tubulusepithels am stärksten. Mit der allmählichen Wiederherstellung der Nierenfunktion am achten bis zehnten Tag nehmen die Tubuli ihre normale lichte Weite an.

Unsere funktionellen, morphologischen und planimetrischen Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Anhalt dafür, dass die Nephrohydrose bei der postischämischen Niereninsuffizienz in einem ursächlichen Zusammenhang steht mit einer Tubulusobstruktion durch Zylinder, mit einem interstitiellen Ödem, mit einer Abknickung von Nephronabschnitten oder mit einer Viscositätserhöhung des Tubulusharnes durch Eiweißbeimischungen tubuloepithelialer Herkunft. Vielmehr sprechen unsere Befunde dafür, dass die Nephrohydrose erzeugt wird durch eine unzureichende Verkleinerung des Tubulusharnvolumens infolge mangelhafter Rückresorption im proximalen Tubulus. Das ischämisch-hypoxisch geschädigte Hauptstückepithel äussert seine energetische Insuffizienz in einer osmotischen Zellschwellung, deren Stärke mit derjenigen der Nephrohydrose zeitlich zusammenfällt.

IV. Schrifttum

=====

Baxter, J.H.: Effect of Proteinuria on Kidney;
proteinuria, renal enlargement, and
renal injury consequent on protracted
parenteral administration of protein
solution in rats
J.Exp.Med.89:643-668 (1949)

Bohle, A., Herfarth, Chr., Krecke, H.J.:
Beitrag zur Morphologie der Niere
beim akuten Nierenversagen
Klin.Wschr.38, 152-164 (1960)

Bohle, A., Atzler, Ch., Sanwald, K., Klesmann, E., Plewa, J.:
Beitrag zur Morphologie der Niere bei
osmotischer Diurese
Zschr.exper.Med.135:481-504 (1962)

Brodie, T.G.: Proc.Roy.Soc.87:571 (1914)
zit.bei Bohle etc., Zschr.exper.Med.135:481

Brodie, T.G., Mackenzie, J.J.:
Proc.Roy.Soc.87:593 (1914)
zit.bei Bohle etc., Zschr.exper.Med.135:481

Brun, Cl.: Acute Anuria, Copenhagen 1954

Brun, Cl., Munk, O.:
Lesions of the Kidney in Acute Renal
Failure following Shock
Lancet 1957 I:603-607

Brunner, H., Kuschinsky, G., Peter, G., Vorherr, H.:

Veränderung der Form der Tubuli und
des Wassergehaltes der Nieren bei der
Mannit- und Sulfatdiurese der Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exper. Path.
233:57-71 (1958)

Burwell, R.G.: J.Path.Bact.70:387 (1949)

zit.bei Bohle etc., Klin.Wschr.38:152-164

Cain, H., Fazekas, St.:

Studien über die Folgen einer vor-
übergehenden experimentellen Nieren-
ischämie
Virchows Arch.path.Anat.336:389-416(1963)

Ehrich, W.: Die Nierenerkrankung bei Bence-Jones-
scher Proteinurie
Zschr.klin.Med.121:396-403 (1932)

Fajers, C.M.: On the Effect of Brief Unilateral
Renal Ischemia
Act.path.microbiol.Scand.Suppl.106 (1955)

Fey rter, F., Winkelbauer, A.:

Wiener klin.Wschr.58:34 (1945)
zit.bei Bohle etc., Klin.Wschr.38:152-164

Hanssen, O.E.: Early post mortem Renal Changes
Studied in Mice with one Kidney exteriorized
Acta path.microbiol.Scand.49:280-320(1960)

Heinzel, W.: Untersuchungen über die formale
Genese der gestaltlichen Änderungen
des Harnkanälchens
Virchows Arch.path.Anat.325:285-326(1954)

Henschel, E.: Über die plastische Dehnung des
Nierenparenchyms bei der experimentellen
Hydronephrose der weissen Maus
Virchows Arch.path.Anat.329:751-764 (1957)

Holle, G., Burkhardt, R., Arndt, S., Blödorn, M.:
Über manometrische, histochemische,
histologische und phasenoptische Befunde
bei ischämischer Hyoxydose
Virchows Arch.path.Anat.327:150-205 (1955)

Jahnecke, J., Kommerell, B., Bohle, A.:
Beitrag zur Struktur des Nephron
Vergleichende Untersuchungen an autop=
tisch und bioptisch gewonnenem Nieren=
gewebe
Klin.Wschr.40:227-231 (1962)

Kuschinsky, G., Vorherr, H.:
Gefäss- und Tubulusweite der Niere
bei osmotischer und Wasserdiurese
und nach Theophyllininjektionen
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.
238:281-291 (1960)

Lalich, J.J.: Pathogenesis of Experimental Hemo=
globinuric Nephrosis in Rabbits, with
Spezial Reference to Late Manifestations
Amer.J.Path.25:187-193 (1949)

Lapp, H.: Elektronenmikroskopische Unter=
suchungen zur Funktion der Nieren=
markes der Ratte
Verh.Dtsch.Ges.141:294-339 (1966)

Lapp,H.,Schafé,M.K.:

Morphologische,histochemische und
Speicherungs-Untersuchungen über
den Verlauf der Sublimatnephrose
bei der Ratte
Beitr.path.Anat.123,77-100 (1960)

Lassen,N.A.,Thompson,A.Chr.:

The Pathogenesis of the Hepatorenal
Syndrome
Acta med.Scand.160:165-173 (1958)

Linke,A.:

Inauguraldissertation
Frankfurt/Main 1963

Mallory,T.B.:

Hemoglobinuric Nephrosis in Traumatic
Shock
Amer.J.Clin.Path.14:427-443 (1947)

Moore,R.H.,Crowson,C.N.:

Glomerulotubular Nephrosis Correlated
with Hepatic Lesions
Arch.Path.60:63-94 (1954)

Müller,C.B.,Mason,A.D.:

Pathogenesis of Acute Renal Failure
Following Incompatible Blood Trans-
fusion;Experimental Study
Amer.J.Clin.Path.26:705-720 (1956)

Müller,G.:

Inauguraldissertation
Frankfurt/Main 1963

Munk,O.:

Renal Circulation in Acute Renal Failure
Blackwell Scientific Publ.,Oxford 1958

Oberling, Ch.: Ann.anat.path.1:217

zit.bei Bohle etc.,Klin.Wschr.38:152-164

Opitz, E., Rotter, W., Hilscher, W.:

Über die "Wiederbelebungszeit" der
Rattenniere

Verh.Dtsch.Ges.Path.37:336-343 (1953)

Rotter, W.:

Über die postischämische Insuffizienz
überlebender Zellen und Organe, ihre
Erholungszeit und die Wiederbelebungs=
zeit nach Kreislaufunterbrechung
Thoraxchirurgie 6, 107-124 (1958)

Rotter, W., Lapp, H., Zimmermann, H.:

Pathogenese und morphologisches
Substrat des "akuten Nierenversagens"
und seine Erholungszeit
Dtsch.med.Wschr.14:669-677 (1962)

Scarff, R.W., Keele, C.A.:

Effects of Temporary Occlusion of
Renal Circulation in Rabbit
Brit.J.Exper.Path.24:147-149 (1943)

Scriba, K.:

Histologische Organbefunde bei
ischämischer Nekrose der Skelett=
muskulatur

Verh.Dtsch.Ges.Path.33:69-74 (1949)

Sheehan, H.L.: The Pathology of Anuria in Obstetrics
and Gynaecology

Sec.Series 161, London 1958

- Walther, D.: Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nierentubuli und zur Deutung der Nephrohydropse
Münch.med.Wschr.27:1370-1375 (1963)
- Watz, Chr.: Experimentelle Untersuchungen über morphologische und funktionelle Veränderungen der Niere nach temporärer Ischämie
Inauguraldissertation Giessen 1957
- Zimmermann, H.: Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie
Beitr.path.Anat.117:55-84 (1957)
- Zimmermann, H.: Experimentelle Untersuchungen über funktionelle, morphologische und histochemische Veränderungen im Gefolge zeitlicher Durchblutungsstörungen
Habilitationsschrift, Giessen, 1957
- Zimmermann, H.: Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke
Verh.Dtsch.Ges.Path.44:299-305 (1960)
- Zollinger, H.U.: Die Beziehungen zwischen hyalintropfiger Veränderung der Nierenhauptstücke und den Mitochondrien
Schweiz.med.Wschr.1950:45
- Zollinger, H.U.: Anurie bei Chromoproteinurie
Thieme-Verlag, Stuttgart 1952

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.H.Lapp
für die freundliche Überlassung des Themas und seine
hilfreiche Unterstützung.

Lebenslauf

=====

Am 24.Dezember 1938 wurde ich als Sohn des Dr.med.Günter Ober und seiner Ehefrau Gertrud,geb.Kolb,in Kassel geboren.

In Hofgeismar bei Kassel besuchte ich von 1945-1949 die Volksschule und von 1949-1958 das Realgymnasium "Albert-Schweitzer-Schule". Meine vorklinischen Studien machte ich vom Sommersemester 1958 bis zum Wintersemester 1959/60 in Giessen und im Sommersemester 1960 in Mainz. Seit dem Wintersemester 1960 studiere ich in Frankfurt am Main,wo ich im Herbst 1963 das Staatsexamen abzulegen gedenke.

Karl-Friedrich Ober

Meine akademischen Lehrer waren:

=====

Prof.Dr.med.Blasius, Giessen, Physiologie

Prof.Dr.med., Dr.phil.nat., Dr.med.h.c.Dabelow,

Mainz, Anatomie

Prof.Dr.med.Frey, Frankfurt, Innere Medizin

Prof.Dr.med.Frowein, Frankfurt, Neurologie

Priv.Do. Dr.med.Heinecker, Frankfurt, Innere Medizin

Prof.Dr.med.Heintz, Frankfurt, Innere Medizin

Prof.Dr.med.Herzberg, Frankfurt, Hygiene

Prof.Dr.med.Hoff, Frankfurt, Innere Medizin

Prof.Dr.med.Holtz, Frankfurt, Pharmakologie

Prof.Dr.med.Käser, Frankfurt, Frauenheilkunde

Prof.Dr.med.Lang, Mainz, physiologische Chemie

Prof.Dr.med.Lapp, Frankfurt, Pathologie

Prof.Dr.med.Leonhardi, Frankfurt, Dermatologie

Prof.Dr.med.Mittermaier, Frankfurt, HNO-Heilkunde

Priv.Do. Dr.med.Otto, Frankfurt, Augenheilkunde

Prof.Dr.med.Rollhäuser, Giessen, Anatomie

Prof.Dr.med.Rotter, Frankfurt, Pathologie

Prof.Dr.med.de Rudder, Frankfurt, Kinderheilkunde

Prof.Dr.med.Schoop, Frankfurt, Hygiene

Prof.Dr.med.Schrade, Frankfurt, Innere Medizin

Prof.Dr.med.Schuchardt, Giessen, Anatomie

Prof.Dr.med.Schwenzer, Frankfurt, Geburtshilfe

Prof.Dr.med.Staudinger, Giessen, physiologische Chemie

Prof.Dr.med.Strnad, Frankfurt, Röntgenologie

Prof. Dr. med. Thiel, Frankfurt, Augenheilkunde

Prof. Dr. med. Ungeheuer, Frankfurt, Chirurgie

Prof. Dr. med. Watzka, Mainz, Anatomie

Priv. Doz. Weber, Frankfurt, Chirurgie

Prof. Dr. med. Weisse, Frankfurt, Kinderheilkunde

Priv. Doz. Dr. med. Wilhelm, Frankfurt, Kinderheilkunde

Prof. Dr. med. Zimmermann, Frankfurt, Pathologie

Prof. Dr. med. Zutt, Frankfurt, Neurologie und Psychiatrie

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Planimetrische Untersuchungen zur Frage der Nephrohydrose bei akuter postischämischer Nephrose der Ratte" im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. W. Rotter) unter Leitung von Prof. Dr. H. Lapp ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 1. September 1963

Karl-Friedrich Ober

